

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USP19)**



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑩ DE 195 18 624 C 1

⑤① Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**B 01 D 69/00**  
B 01 D 67/00  
B 01 D 71/68  
B 01 D 61/14

②① Aktenzeichen: 195 18 624.9-44  
②② Anmeldetag: 24. 5. 95  
④③ Offenlegungstag: —  
④⑤ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 21. 11. 96

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

DE 195 18 624 C 1

⑦③ Patentinhaber:  
Akzo Nobel N.V., Arnheim/Arnhem, NL  
  
⑦④ Vertreter:  
Fett, G., Dipl.-Ing., Pat.-Ass., 46446 Emmerich

⑦② Erfinder:  
Röttger, Henning, Dr., 63939 Wörth, DE; Wechs,  
Friedbert, 63939 Wörth, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:  
DE-PS 33 27 638  
EP 3 61 085 B1  
EP 3 57 021 B1

⑤④ Synthetische Trennmembran

⑤⑦ Es wird eine Membran, die vorzugsweise für die Hämodia-  
lyse geeignet ist, beschrieben, die eine Trennschicht A mit  
einem cut-off zwischen 500 und 5000000, eine Stützschi-  
cht B und eine die hydraulische Permeabilität mitbestimmende  
Schicht C aufweist. Trenngrenze und hydraulische Permea-  
bilität können unabhängig voneinander eingestellt werden.

DE 195 18 624 C 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft integrale, asymmetrische, synthetische Trennmembranen für den Nanofiltrationsbereich und den unteren Ultrafiltrationsbereich auf der Basis von Polymeren, welche in  $\epsilon$ -Caprolactam löslich sind, ein Verfahren zur Herstellung derselben sowie die Verwendung dieser Membranen.

Membranen aus synthetischen Polymeren sind bereits seit längerem bekannt. Auch der Einsatz von  $\epsilon$ -Caprolactam als Lösungsmittel bei der Herstellung von Membranen aus synthetischen Polymeren ist an sich bereits bekannt.

So wird in dem DE-PS 3 327 638 ein Verfahren zur Herstellung von Poren aufweisenden Formkörpern beschrieben, bei dem aus Polyamid 6,  $\epsilon$ -Caprolactam und Polyäthylenglykol ein entsprechender Hohlknoten hergestellt wird. Die Verformung erfolgt bei einer Düsentemperatur von 210°C. Die Spinnlösung ist homogen und dünnviskos und muß deshalb in ein U-förmiges Abkühlrohr extrudiert werden, in dem die mechanische Belastung der Polymermischung bis zum Zeitpunkt der beginnenden Erstarrung gering gehalten wird.

Das Ausfällen des Polymers geschieht gemäß dem dort beschriebenen Verfahren nach einem thermisch induzierten Vorgang. Eine durch Verwendung eines Fällungsmittels diffusiv induzierte Koagulation findet praktisch nicht statt. Die dort beschriebenen Membranen sind für die Mikrofiltration geeignet, sie weisen in der Regel eine isotrope Struktur auf.

Es wird zwar auch auf die Möglichkeit hingewiesen, ein anisotropes Porensystem zu erhalten, aber außer der Bemerkung, daß ein Gradient in der Richtung der Oberfläche in das Innere des Formkörpers vorhanden ist, fehlen nähere Angaben über die Asymmetrie der Membranen.

In der EP-B1-0 361 085 werden integrale asymmetrische Polyäthersulfonmembranen, Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung zur Ultrafiltration und Mikrofiltration beschrieben. Die dort erwähnten Polyäthersulfonmembranen haben maximale Porendurchmesser im Bereich von 0,02 bis 2  $\mu\text{m}$ , so daß diese Membranen im wesentlichen für die Mikrofiltration und den oberen großporigen Bereich der Ultrafiltration geeignet sind. Membranen, welche für die Nanofiltration, die Hämodialyse, Hämodiafiltration und Hämofiltration und den unteren kleinporigen Bereich der Ultrafiltration geeignet sind, werden in dieser Patentschrift nicht beschrieben.

In der EP-B1-0 357 021 wird ein Verfahren zur Herstellung von Membranen aus bestimmten Polymeren beschrieben, bei dem als wesentlicher lösender Bestandteil  $\epsilon$ -Caprolactam eingesetzt wird und in dem man die Formung der Membranen und sonstiger Körper nach dem Prinzip der Phasenseparation durchführt. Auch die in dieser Patentschrift beschriebenen Membranen werden im Mikrofiltrations- und Ultrafiltrationsbereich eingesetzt, sie sind ferner zur geregelten Wirkstoffabgabe geeignet.

Es ist bekannt, daß Membranen, welche für bestimmte Trennvorgänge eingesetzt werden sollen, auch bestimmte Voraussetzungen erfüllen müssen. Ihre Aufgabe ist es, Austauschvorgänge zu ermöglichen, wobei es sich je nach der gestellten Aufgabe z. B. darum handeln kann, feste Teilchen aus einer Flüssigkeit zu entfernen oder aber auch das Abtrennen von gelösten Teilchen zu bewirken.

Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, die Trennvorgänge in bestimmte Kategorien aufzuteilen, wobei man den Bereich der umgekehrten Osmose als Hyperfiltration bezeichnet. Diesem Bereich schließt sich mit zunehmender Porengröße die Nanofiltration an, gefolgt von der Ultrafiltration, der Mikrofiltration und der Teilchenfiltration.

Diese Einteilung in fünf verschiedene Filtrationsbereiche hat sich in der Praxis bewährt, dabei ist jedoch zu beachten, daß sich die einzelnen Bereiche jeweils an ihren oberen bzw. unteren Enden überlappen können.

Im Teilchenfiltrationsbereich ist es verhältnismäßig einfach, Porengröße und Durchlässigkeit bzw. Rückhaltevermögen für Teilchen bestimmter Größe in Beziehung zu setzen, da in diesen Bereichen sowohl die Teilchengröße als auch die Porengröße verhältnismäßig einfach, z. B. zumindest im oberen Bereich der Teilchenfiltration schon mit dem bloßen Auge, im mittleren und unteren Bereich auf jeden Fall mit optischen Mikroskopen festgestellt werden kann. Auch sind in diesen Filtrationsbereichen die abzutrennenden Teilchen feste Teilchen, die während der Filtration im wesentlichen ihre geometrischen Ausmaße beibehalten. Dies gilt im wesentlichen auch für den Bereich der Mikrofiltration, mit der sehr feinteiligen Teilchen wie Farbpigmente, Bakterien, Rußteile im Tabakdampf u. ä. abfiltriert werden können. Auch hier kann Porengröße und Teilchengröße noch in etwa in Beziehung gesetzt werden.

Für die engerporigen Ultrafiltrationsmembranen wird die Trenngrenze (cutt-off) der Membran bestimmt. Dabei werden genau definierte Lösungen von Molekülen bekannter Molmasse, Größe und Form unter definierten Filtrationsbedingungen verwendet. Üblich sind Messungen mit wäßrigen polydispersen Dextranlösungen, die eine Bestimmung der Trenngrenze der Membran für einen breiten Molmassenbereich ermöglichen. Diese Methode wird z. B. in Biotechnology Vol. 9, Seiten 941—946, Jahrgang 1991 beschrieben (G. Tkacik und S. Michaels).

Besonders für medizinische Dialysemembranen (künstliche Niere), ist die Bestimmung des Siebkoeffizienten von Cytochrom C, Albumin und anderen Proteinen definierter Molmasse üblich. Der Siebkoeffizient wird

$$S_k = \frac{C_{\text{Permeat}}}{C_{\text{Stammlösung}}}$$

definiert als

wobei  $C_{\text{Permeat}}$  die Konzentration des zu bestimmenden Stoffes in Filtrat (Permeat) und  $C_{\text{Stammlösung}}$  die Konzentration des Stoffes in der Ausgangslösung ist.

Als oberer Bereich der Ultrafiltration im Sinne der Erfindung wird der Bereich angesehen, bei dem die

Trenngrenze bestimmenden Poren der Membranen einen Durchmesser von 0,02  $\mu\text{m}$  und darüber aufweisen. Als unterer Bereich wird der Ultrafiltrationsbereich angesehen, bei dem die die Trenngrenze bestimmenden Poren der Membranen einen Durchmesser unterhalb von 0,02  $\mu\text{m}$  aufweisen.

Obwohl bereits zahlreiche Membranen für die verschiedensten Trennaufgaben beschrieben worden sind und auch Verfahren bekannt sind, bei welchen für die Herstellung der Membranen  $\epsilon$ -Caprolactam als Lösungsmittel eingesetzt wird, besteht noch ein Bedürfnis nach verbesserten Membranen, insbesondere nach solchen, bei denen nicht nur die Trenngrenze, sondern auch die hydraulische Permeabilität weitgehend unabhängig voneinander in möglichst weiten Bereichen verändert werden kann und die für den Einsatz bei der Nanofiltration und im unteren Bereich der Ultrafiltration geeignet sind.

Aufgabe der Erfindung ist es somit, Membranen zur Verfügung zu stellen, deren Trenngrenze und hydraulische Permeabilität genau einstellbar ist, bei der man aber andererseits unabhängig von der Trenngrenze auch die hydraulische Permeabilität definiert einstellen kann, so daß es möglich ist, Membranen mit einer bestimmten Trenngrenze zu erzeugen, die je nach Bedarf eine niedrigere, mittlere oder auch hohe hydraulische Permeabilität aufweisen.

Andererseits soll es aber auch möglich sein, Membranen mit einer gegebenen hydraulischen Permeabilität herzustellen, bei denen man aber je nach Bedarf auch die Trenngrenze innerhalb bestimmter Bereiche präzise einstellen kann.

Andererseits soll es möglich sein, abhängig von den speziellen Einsatzzwecken unter Verwendung bestimmter Polymeren Membranen herzustellen, die außerdem spezifische Eigenschaften aufweisen wie Dampfsterilisierbarkeit, Biokompatibilität bzw. Blutverträglichkeit, chemische Stabilität, Oxidationsbeständigkeit, UV-Beständigkeit, Wiederverwertbarkeit auch nach Trocknung, Lagerfähigkeit auch im trockenen Zustand ohne Verschlechterung der Leistungseigenschaften, günstiges Adsorptionsverhalten und gute mechanische Eigenschaften.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Integrale, mehrfach asymmetrische semipermeable Membran aus in  $\epsilon$ -Caprolactam löslichen Polymeren in Form von Flachmembranen, Schlauchmembranen oder Hohlfasermembranen bestehend aus

- a) einer an der Oberfläche offenporigen Trennschicht A mit einer definierten Trenngrenze im Bereich von 500 bis 5 Millionen Dalton, wobei die Trennschicht A maximal 20% der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht und durchgängige Poren aufweist,
- b) einer sich daran anschließenden grobporigen, schwammartigen, zellartige Poren aufweisenden Stützschiicht B ohne Fingerporen, die einen Porengradienten ausgehend von der Grenze mit der Trennschicht aufweist, deren hydraulischer Widerstand gegenüber der Trennschicht A und der Schicht C vernachlässigbar klein ist,
- c) einer sich anschließenden Schicht C, deren Porengröße größer als die der Trennschicht A, jedoch kleiner als die der Stützschiicht B ist, und die in Kombination mit der Trennschicht A die hydraulische Permeabilität der Membran bestimmt, ohne dabei die Trenngrenze zu beeinflussen, und die zur anderen Oberflächenseite offenporig ist, wobei diese offenen Poren größer sind als die offenen Poren an der Oberfläche der Trennschicht A.

Vorzugsweise macht die Trennschicht maximal 5 bis 10, insbesondere maximal 1 bis 5% der Gesamtdicke der Membranwand aus.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung liegt die definierte Trenngrenze im Bereich von 500 bis 400 000, insbesondere im Bereich von 500 bis 60 000 Dalton.

Es ist vorteilhaft, wenn mindestens 50% der Poren in der Stützschiicht B einen Durchmesser von 0,1 bis 10  $\mu\text{m}$  aufweisen, mindestens 50% der Poren der Schicht C einen Porendurchmesser von 0,05 bis 2  $\mu\text{m}$  aufweisen, wobei die Porengröße der Schicht C kleiner als die der Porenschicht B ist.

Es ist vorteilhaft, wenn die Stützschiicht B 10 bis 60% und die Schicht C 30 bis 80% der Gesamtdicke der Membran ausmacht.

In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung besteht die Membran aus mindestens 80 Gew.-% Polyäthersulfon.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Membranen der vorstehend beschriebenen Art, indem man aus einem in  $\epsilon$ -Caprolactam löslichen Polymeren in einer Mischung von  $\epsilon$ -Caprolactam und einem oder mehreren Cosolventen, sowie gegebenenfalls von Nichtlöstern und weiteren Additiven eine hochviskose, 17 bis 27 gew.-%ige Lösung des Polymeren herstellt, die gemessen bei 40°C eine Viskosität von mindestens 20 Pa·s aufweist, diese Lösung unter Verwendung üblicher Werkzeuge zu einer Flach-, Schlauch- oder Hohlfasermembran ausformt, wobei man zunächst bei der Ausformung der Polymerlösung durch unterschiedliche Temperaturen an den beiden Oberflächen der ausgeformten Polymerlösung ein Viskositätsprofil über die Dicke der sich bildenden Membran einstellt, das Polymer, ggf. unter Zwischenschaltung einer klimatisierten Laufstrecke, die einen gas- oder dampfförmigen Nichtlöser des Polymers enthält, durch diffusiv induzierte Koagulation ausfällt, indem man auf der Seite mit der niedrigeren Temperatur (und somit höherer Viskosität) die Trennschicht A durch eine schnellere Koagulation bildet als auf der Seite, auf der sich die Schicht C bildet.

Vorzugsweise wird zum Ausformen eine Lösung verwendet, die eine Temperatur von 20 bis 90°C aufweist.

Vorzugsweise wird zum Ausformen eine Polymerlösung verwendet, die eine Temperatur von 40° bis 90°C und eine Viskosität von 5 bis 150 Pa·s bei der Ausformungstemperatur aufweist.

Vorteilhaft ist ein Lösung des Polymer n mit einer Viskosität von 40 bis 200 Pa·s, g messen bei 40°C, insbesondere mit einer Viskosität von 50 bis 150 Pa·s.

In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein Hohlfaser-

membran hergestellt, indem an die Lösung zu einer Hohlfasermembran ausformt und zum Auslösen der Koagulation im Inneren der Hohlfasermembran eine Innenfüllung mit einer Viskosität von 0,03 bis 0,5 Pa·s, gemessen bei 25°C verwendet und die Hohlfaser durch einen mit Wasserdampf klimatisierten Luftspalt führt und die Hohlfaser sodann zur Vervollständigung der Koagulation und Fixierung der Struktur durch ein Fällbad, vorzugsweise ein temperiertes Wasserbad leitet.

Weitere Gegenstände der Erfindung sind die Verwendung der Membran für Trennprozesse im Nanofiltrationsbereich und im unteren Ultrafiltrationsbereich, insbesondere für die Hämodialyse, Hämodiafiltration und die Hämofiltration. Eine weitere Verwendung der Membranen ist die Einkapselung von Wirkstoffen. Die eingekapselten Wirkstoffe können nach dem Prinzip der Langzeitabgabe an das umgebende Milieu abgegeben werden; es ist auch möglich, daß die eingekapselten Wirkstoffe mit dem sie umgebenden Milieu in Wechselwirkung treten, ohne daß die Wirkstoffe die Kapseln verlassen. Die eingekapselten Wirkstoffe können im medizinischen Bereich sowohl extrakorporal als auch intrakorporal zum Einsatz gelangen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Membranen werden Polymere eingesetzt, die in  $\epsilon$ -Caprolactam bzw. in Gemischen von  $\epsilon$ -Caprolactam und einem oder mehreren Cosolventen löslich sind und film- bzw. membranbildende Eigenschaften aufweisen. Zu diesen Polymeren gehören u. a. Polyvinylidenfluorid, Polyäthersulfone, Polysulfone, Äthylenvinylalkoholpolymere, Polyätherimide, Cellulosetriacetat, Polyurethane, Polymethylmethacrylat, Polyamid-6, Polycarbonate, Polyacrylnitril, Polyetherester u. dgl.

Diese Polymere können allein, in Mischung oder als Copolymere eingesetzt werden. Bevorzugt werden biokompatible Polymere, insbesondere blutverträgliche Polymere verwendet. Dabei können die Polymere als solche biokompatibel bzw. blutverträglich sein, sie können aber auch durch Zumischen von Additiven oder Modifizierung biokompatibel gemacht worden sein. Die Modifizierung kann chemisch geschehen oder physikalisch, z. B. durch Plasmabehandlung.

Als Cosolventen können Lösungsmittel eingesetzt werden, die als solche die verwendeten Polymeren lösen können, es kann sich aber auch um solche Lösungsmittel handeln, die nur in Zusammenarbeit mit  $\epsilon$ -Caprolactam das Polymer lösen. Dazu gehören auch Lösungsmittel, welche das Membran bildende Polymer selbst nur schlecht oder nur bei erhöhter Temperatur lösen. Diese Lösungsmittel werden latente Lösungsmittel genannt, Beispiele dafür sind Butyrolacton, Propylencarbonat, Polyalkylenglykole. Zu den Lösungsmitteln, die einige der obenerwähnten Polymere auch allein lösen können, gehören u. a. Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid usw. Bevorzugt werden als Cosolventien jedoch latente Lösungsmittel verwendet.

Als Nichtlöser im Rahmen der Erfindung sind zu verstehen Verbindungen, die das Polymer selbst nicht lösen können und/oder das Lösungspotential des Gemisches  $\epsilon$ -Caprolactam/Cosolvens absenken, d. h. die Löslichkeit des Polymeren in dem Gemisch verkleinern. Je nach Art des Polymeren können u. a. als Nichtlöser fungieren: Wasser, Glycerin, Polyethylenglykole, Alkohole wie Äthanol, Isopropylalkohol u. a. m.

Als Additive kommen Verbindungen wie Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol, Polyacrylate, Polyvinylalkohol usw. in Frage.

Diese Additive können verdickende Wirkung zeigen, sie können auch als Porenbildner oder Nucleierungsmittel fungieren oder die Benetzbarkeit der Membran, insbesondere mit Wasser verbessern.

Es können aber auch Additive eingesetzt werden, welche die Stabilität der Membran, die Farbe, das Absorptions- oder Adsorptionsvermögen beeinflussen. Es sind auch andere Zusätze möglich, die die Ladung der Membranen regeln, z. B. der Membran anionischen oder kationischen Charakter verleihen. Hierzu gehören beispielsweise Verbindungen wie sulfonierte Polyäthersulfone, wie sie z. B. in der europäischen Patentanmeldung EP-A2-0 341 473 beschrieben werden.

Der Zusatz eines oder mehrerer Cosolventen ist deshalb angezeigt, weil  $\epsilon$ -Caprolactam selbst eine Substanz ist, die erst bei 70°C schmilzt, so daß Lösungen von Polymeren bei dieser oder höheren Temperaturen hergestellt werden müßten. Durch Zusatz der Cosolventen kann die Lösetemperatur bzw. die Temperatur der Polymerlösungen erheblich niedriger, beispielsweise bei 40°C oder gar bei Raumtemperatur liegen.

Von Bedeutung für das erfindungsgemäße Verfahren ist, daß die Lösung, welche zu Membranen unter Verwendung von Formwerkzeugen verarbeitet wird, eine Viskosität von mindestens 20 Pa·s, gemessen bei 40°C aufweist. Diese Viskosität kann zum einen durch die Konzentration und das Molekulargewicht der eingesetzten Polymeren eingestellt werden, zum anderen dient auch der Zusatz der Additive dazu, die Viskosität einzustellen. Die Viskosität hängt ferner ab von dem Anteil des  $\epsilon$ -Caprolactams in der zur Herstellung der Polymerlösung verwendeten Mischung von  $\epsilon$ -Caprolactam und Cosolvens, ferner von der Art und der Konzentration der Cosolventen und Nichtlöser. Im Rahmen der Erfindung ist unter Viskosität von mindestens 20 Pa·s gemessen bei 40°C die Viskosität der Gesamtlösung zu verstehen. Dies gilt auch für entsprechende bevorzugte Werte.

Die Herstellung der Polymerlösung kann durch zunächst einfaches Vermengen aller Komponenten geschehen, wobei auf gute Durchmischung zu achten ist. Vorzugsweise geschieht das Lösen dann unter Erwärmen, wobei Temperaturen von etwa 30 bis 120°C vorteilhaft sind. Die geeignete Temperatur hängt insbesondere vom verwendeten Polymer und den Konzentrationsverhältnissen ab und ist durch einfache Versuche leicht zu ermitteln.

Als Werkzeuge zur Verformung der Lösung können übliche Formwerkzeuge wie Schlitzdüsen, Gießkästen mit Raket zum Auftragen auf eine Walze oder ein Trägerband, ringförmige Hohlfaserdüsen mit Vorrichtung zum Einbringen einer Innenflüssigkeit zum Ausbilden des Lumens u. dgl. dienen.

Das Viskositätsprofil, welches durch die unterschiedlichen Temperaturen an den beiden Oberflächen der ausgeformten Polymerlösung eingestellt wird, hängt einmal ab von der Temperatur der auszuformenden Lösung. Man kann somit den Verlauf des Viskositätsprofils durch die Höhe der Temperatur der Lösung (Ausformungs- oder Spinntemperatur) und durch die Temperaturdifferenzen zwischen dieser Temperatur und den Temperaturen an den beiden Oberflächen der ausgeformten Polymerlösung einstellen.

Bei Flachmembran kann also einmal die Temperatur der Lösung eingestellt werden, sodann z. B. bei Arbeiten mit einer Trägerwalze durch die Temperatur der Unterlage, die Temperatur der einen Oberfläche und die Temperatur der anderen Oberfläche durch die Temperatur z. B. der Gießlippe des Gießkastens eingestellt werden. Auch die Temperatur der klimatisierten Luftstrecke, welche bei der Herstellung von Flachmembranen bei solchen Methoden bevorzugt verwendet wird, kann im weiteren die Ausbildung des Viskositätsprofils mit beeinflussen.

Die Koagulation auf der Seite, auf der sich die Schicht C ausbildet, ist somit verzögert und findet in der Zeitspanne statt, die sich, gerechnet vom Zeitpunkt des Verlassens des Formwerkzeuges bis zur Vollendung der Koagulation im Fällbad ergibt. Die Koagulation der Schicht A hingegen beginnt erst, wenn der vorgeformte Körper von der Walze her in das Fällbad gelangt.

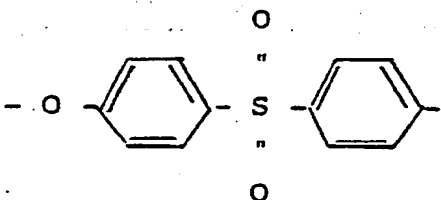
Bei der Herstellung von Hohlfasermembranen ist ebenfalls die Spinnlösungstemperatur von Bedeutung, die Temperaturen an den Oberflächen der ausgeformten Polymerlösungen werden gesteuert durch die Temperatur der Düse, d. h. insbesondere des Teils der Düse, welcher die äußere Oberfläche der Hohlfasermembran formt, und die Temperatur der Innenfüllung.

Die Innenfüllung bewirkt die Ausbildung der Trennschicht A; sie löst also eine schnellere Koagulation aus. Das ist zurückzuführen insbesondere auf den Anteil an Nichtlöser und die Viskosität der Innenfüllung. Dabei ist der Anteil an Nichtlöser so hoch, daß eine schnellere Koagulation bewirkt wird wie in der Luftstrecke. An der Außenseite der sich bildenden Membran erfolgt in der Luftstrecke zunächst eine dosierte Aufnahme von Nichtlöser aus der klimatisierten Atmosphäre, wodurch eine verzögernde Vorkoagulation stattfindet. Die diffusiv induzierte Koagulation wird dann in einem Fällbad, das vorzugsweise temperiert ist und vorzugsweise ein wäßriges Bad ist, vervollständigt.

Anstelle der Verwendung eines die Koagulation verlangsamen klimatisierten Luftspalts kann auch in ein Fällbad extrudiert werden, das eine geringere Fällwirkung ausübt als die Innenfüllung. Dabei kann es von Vorteil sein, zwischen Fällbadoberfläche und Düsenaustrittsfläche einen kleinen Luftspalt vorzusehen. Möglich ist aber auch ein Extrudieren direkt in das Fällbad.

Soll die Trennschicht außen liegen, müssen die Verfahrensparameter entsprechend umgekehrt werden.

Unter Polyäthersulfone im Sinne der Erfindung sind Polymere zu verstehen, welche die folgende, sich wiederholende Struktureinheit aufweisen.



Solche Polymere sind handelsübliche Produkte.

Bei den Poren, welche sich in den einzelnen Schichten befinden, handelt es sich durchweg um durchgängige Poren, d. h. Poren, die mehr oder weniger zahlreiche Verbindungen untereinander aufweisen, d. h. Öffnungen von einer Pore zur anderen Pore.

Diese Durchgängigkeit ist vor allem auch in großem Maße in der schwammartigen förmige Poren aufweisen der Schicht B gegeben. Diese schwammartige Struktur entspricht einer Struktur, wie sie u. a. in Fig. 4 der EP-B1-0 361 085 dargestellt wird.

Es war besonders überraschend, daß es gemäß der Erfindung möglich war, aus verschiedenartigen Polymeren Membranen mit maßgeschneiderten Eigenschaften für verschiedene Anwendungen herzustellen. Mit der Erfindung ist es möglich, einen sehr großen Trenngrenzenbereich zu erfassen und innerhalb dieses Bereichs genau definierte Trenngrenzen einzustellen, ohne die Zusammensetzung der Spinnlösung ändern zu müssen.

Andererseits kann man innerhalb eines weiten Bereichs die hydraulische Permeabilität durch Variation der Schicht C einstellen, ohne dabei die Trenngrenze verändern zu müssen.

Bei geeigneter Auswahl des Polymeren, insbesondere bei Einsatz von Polyäthersulfonen sind die Membranen auch sehr gut dampfsterilisierbar. Die Membranen weisen ferner hohe Biokompatibilität, chemische Stabilität, Oxidationsbeständigkeit und UV-Beständigkeit auf.

Dialysemembranen gemäß der Erfindung zeichnen sich beim Einsatz für die Hämodialyse durch eine sehr hohe  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Entfernungsrate aus.

Besonders vorteilhaft ist aber auch die Wiederverwendbarkeit der erfindungsgemäßen Membranen, d. h. sie können nach Gebrauch gereinigt und getrocknet werden und erneut ohne Leistungseinbußen zum Einsatz gelangen. Sie verfügen über gute mechanische Eigenschaften wie Festigkeit, hohe Bruchdehnung in trockenem Zustand. Die Membranen können trocken gelagert und trocken versandt werden.

Man kann die Membran aber auch z. B. nach dem Waschen und vor dem Trocknen mit Glycerin beladen und damit Eigenschaften beeinflussen wie z. B. die selfsealing Eigenschaften beim Einbetten in Einbettmassen wie Polyurethanen oder Epoxiharzen.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiel näher erläutert:

## Beispiele 1—5

Aus den Bestandteilen

|    |                                       |             |
|----|---------------------------------------|-------------|
| 5  | Polyäthersulfon (BASF; Ultrason 6020) | 22,5 Gew.-% |
|    | Polyvinylpyrrolidon (ISP; PVP K30)    | 11,3 Gew.-% |
|    | $\epsilon$ -Caprolactam               | 30,8 Gew.-% |
|    | $\gamma$ -Butyrolacton                | 30,8 Gew.-% |
| 10 | Glyzerin                              | 4,6 Gew.-%  |

wird bei Raumtemperatur unter Rühren ein Slurry (pastenförmiges Gemisch) hergestellt, das sodann auf 115°C zwecks Bildung einer homogenen Lösung unter intensivem Rühren erwärmt wird. Die Lösung wird sodann auf etwa 50°C abgekühlt und durch Anlegen von Vakuum entgast und filtriert.

15 Unter Verwendung einer üblichen Hohlfaserdüse, eines 60 cm langen Luftspalts (gekapselter Klimakanal), in dem eine Temperatur von 40°C und eine relative Luftfeuchtigkeit von 95°C herrscht, werden unter Einsatz der in der folgenden Tabelle angegebenen Innenfüllungen Hohlfasern hergestellt. Als Fällbad wird vollentsalztes Wasser eingesetzt. Die Membranen werden mit 80°C heißem Wasser gewaschen und anschließend bei Raumtemperatur getrocknet.

20 Die in der Tabelle eingetragenen Versuchsergebnisse sind in Fig. 1 graphisch dargestellt.

Tabelle 1

25

Zusammensetzung Innenfüllung

| Nr. | Caprolactam<br>[Gew.-%] | Glycerin<br>[Gew.-%] | VF-Wasser<br>[Gew.-%] | Fällbad Temp.<br>[°C] | Düsentemp<br>[°C] | UFR<br>[ml/(m <sup>2</sup> ·h·mmHg)] | SK (CC) |      |
|-----|-------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------------------|---------|------|
| 1   | 43.0                    | 43.0                 | 14.0                  | 40                    | 60                | 60                                   | 0.25    |      |
| 2   | 44.0                    | 44.0                 | 12.0                  | 40                    | 60                | 70                                   | 0.30    |      |
| 30  | 3                       | 45.0                 | 45.0                  | 10.0                  | 40                | 60                                   | 92      | 0.37 |
|     | 4                       | 46.0                 | 46.0                  | 8.0                   | 45                | 60                                   | 234     | 0.58 |
|     | 5                       | 47.0                 | 47.0                  | 6.0                   | 40                | 60                                   | 420     | 0.73 |

## Beispiele 6 bis 12

In gleicher Weise wie bei den Beispielen 1—5 wird eine Spinnlösung hergestellt aus folgenden Komponenten:

|    |                                       |             |
|----|---------------------------------------|-------------|
| 35 | Polyethersulfon (BASF; Ultrason 6020) | 20,0 Gew.-% |
| 40 | Polyvinylpyrrolidon (ISP; PVP 30)     | 14,4 Gew.-% |
|    | $\epsilon$ -Caprolactam               | 30,3 Gew.-% |
|    | $\gamma$ -Butyrolacton                | 30,3 Gew.-% |
|    | Glyzerin                              | 4,5 Gew.-%  |
| 45 | vollentsalztes Wasser                 | 0,5 Gew.-%  |

Die verwendeten Innenfüllungen sowie die Untersuchungsergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefaßt und graphisch in Figur als Kurve wiedergegeben.

Tabelle 2

55

| Zusammensetzung Innenfüllung |                         |                      |                       |                      |                   |                                      |         |
|------------------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|--------------------------------------|---------|
| Nr.                          | Caprolactam<br>[Gew.-%] | Glycerin<br>[Gew.-%] | VF-Wasser<br>[Gew.-%] | Fällbad Temp<br>[°C] | Düsentemp<br>[°C] | UFR<br>[ml/(m <sup>2</sup> ·h·mmHg)] | SK (CC) |
| 6                            | 45,0                    | 45,0                 | 10,0                  | 50                   | 57                | 120                                  | 0,29    |
| 7                            | 45,75                   | 45,75                | 8,5                   | 47                   | 62                | 260                                  | 0,44    |
| 8                            | 45,5                    | 45,5                 | 9,0                   | 55                   | 65                | 517                                  | 0,64    |
| 9                            | 45,5                    | 45,5                 | 9,0                   | 55                   | 68                | 570                                  | 0,67    |
| 10                           | 45,5                    | 45,5                 | 9,0                   | 55                   | 71                | 703                                  | 0,72    |
| 11                           | 45,5                    | 45,5                 | 9,0                   | 55                   | 74                | 810                                  | 0,77    |
| 12                           | 45,5                    | 45,5                 | 9,0                   | 55                   | 77                | 885                                  | 0,80    |

60

65 Aus den Kurven geht hervor, daß es möglich ist, gemäß der Erfindung n Membranen mit b stimmten hydraulischen Permeabilitäten und verschiedenen Siebkoeffizienten (Trenngrenzen) herzustellen. Selbstver-



ständig kann man durch wenige Versuche die Zahl der in Fig. 1 wiedergegebenen Figuren vermehren und somit experimentell Rezepturen für Membranen für die verschiedensten Einsatzzwecke festlegen.

### Beispiel 13

In gleicher Weise wie in den vorstehend angegebenen Beispielen beschrieben, wird aus den Komponenten

|                               |             |    |
|-------------------------------|-------------|----|
| Polyäthersulfon               | 20,0 Gew.-% |    |
| Polyvinylpyrrolidon (PVP) K30 | 14,0 Gew.-% |    |
| Caprolactam                   | 30,3 Gew.-% | 10 |
| Butyrolacton                  | 30,3 Gew.-% |    |
| Glycerin                      | 4,7 Gew.-%  |    |
| Wasser                        | 0,7 Gew.-%  |    |

eine Spinnlösung und Hohlfasern hergestellt, wobei man als Innenfüllung eine Mischung aus 46 Gew.-% Caprolactam, 46% Glycerin und 8% vollentsalztem Wasser verwertet. Die Länge des Luftspalts betrug 65 cm. Als Fällbad wurde vollentsalztes Wasser einer Temperatur von 56°C eingesetzt. Die Düsentemperatur betrug 67°C.

Die auf diese Weise hergestellte Membran ist hervorragend als sogenannte High-flux-Dialysemembran geeignet.

### Beispiele 14—17

In analoger Weise wie in den vorstehenden Beispielen beschrieben, wird eine Spinnlösung hergestellt aus folgenden Komponenten:

|                              |             |    |
|------------------------------|-------------|----|
| Polyäthersulfon              | 17,8 Gew.-% |    |
| (Ultrason 6020 BASF)         |             |    |
| sulfoniertes Polyäthersulfon | 1,3 Gew.-%  | 30 |
| (Sulfonierungsgrad 7%)       |             |    |
| Polyvinylpyrrolidon K30      | 19,1 Gew.-% |    |
| Caprolactam                  | 14,3 Gew.-% |    |
| Butyrolacton                 | 43,0 Gew.-% | 35 |
| Glycerin                     | 3,9 Gew.-%  |    |
| Wasser                       | 0,6 Gew.-%  |    |

Die Lösung wurde unter Verwendung einer Spindüse mit Ringspalt für die Polymerlösung und Nadel für die Lumenfüllung zu Hohlfasern verarbeitet. Als Fällbad diente vollentsalztes Wasser. Der Luftspalt hatte eine Höhe von 60 cm. Die Temperatur der Spinnlösung betrug 30°C und die Temperatur der Innenfüllung 25°C.

Die Zusammensetzung der Innenfüllungen sind in der Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3

| Nr. | Gew.-%<br>ε-Caprolacton | Gew.-%<br>Glycerin | Gew.-%<br>Wasser | Permeabilität<br>ml/h.m <sup>2</sup> .mmHg |
|-----|-------------------------|--------------------|------------------|--|
| 14  | 43                      | 4,3                | 14               | 460  |
| 15  | 44,75                   | 44,75              | 10,5             | 1500                                       |
| 16  | 45,25                   | 45,25              | 9,5              | 3850                                       |
| 17  | 45,75                   | 45,75              | 8,5              | 5600                                       |

Das Rückhaltevermögen von Dextranmolekülen der gemäß den Beispielen 14—17 hergestellten Membranen ist in Fig. 2 graphisch dargestellt.

Die Charakterisierung der Membranen kann nach folgenden Methoden stattfinden:

#### Ultrafiltrationsrate für Wasser (hydraulische Permeabilität)

Die Bestimmung der hydraulischen Permeabilität erfolgt an Kapillarmodulen, die jeweils 100 Kapillaren mit einer freien Fadenlänge von 20 cm enthalten. Die Einbettung der Kapillaren erfolgt mit Polyurethan. Bei der Wahl des Polyurethans ist darauf zu achten, daß die Klebmasse nicht in das Lumen der Kapillaren eindringt und

dieses verschließt. Die Länge der Einbettung beträgt etwa 1 cm. Im Dead-End Modus wird destilliertes Wasser durch die zu prüfende Membran filtriert, wobei ein mittlerer Transmembrandruck TMP von 0,2 bar eingestellt wird.

$$\text{TMP} = \frac{\text{Druck (vor Prüfkörper)} + \text{Druck (hinter Prüfkörper)}}{2}$$

Gemessen wird die vorgegebenen mittleren Transmembranfluß pro Zeiteinheit filtrierte Wassermenge:

$$\text{UFR} = \frac{V_{\text{Filtrat}}}{t \cdot \text{TMP} \cdot A}$$

$V_{\text{Filtrat}}$ : Im Zeitintervall  $t$  gesammeltes Filtratvolumen [ml].  
 $t$ : Zeitspanne über die das Filtrat gesammelt wird [h].  
 $A$ : Innere Oberfläche der Membran.

Siebkoefizient für Cytochrom C und Rinderalbumin aus einer wäßrigen 5%igen Rinderalbuminlösung

Die Bestimmung der Siebkoefizienten von Cytochrom C und Rinderalbumin erfolgt in Anlehnung an die DIN 58 353. Die Flüsse für das Filtrat  $Q^F$  und Prüf Flüssigkeit am Einlauf des Prüfkörpers  $Q_{\text{ein}}$  werden wie folgt festgesetzt:

$$\begin{aligned} Q_{\text{ein}} &= 200 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{m}^2) \\ Q^F &= 10 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{m}^2) \end{aligned}$$

Als Prüflösung dient eine 5%ige wäßrige Rinderalbuminlösung (Boehringer), der ein DAB 10 Puffer zugesetzt wird.

Zusammensetzung des Puffers:

|  |          |
|--|----------|
| $\text{KH}_2\text{PO}_4$                             | 0,19 g/l |
| $\text{NaCl}$  | 8,0 g/l  |
| $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ | 2,38 g/l |

Charakterisierung der Trenngrenze durch Bestimmung des Rückhaltevermögens für Dextranmoleküle unterschiedlicher Molmasse

Die zu charakterisierende Membran wird im Crossflow-Modus von einer polydispersen wäßrigen Dextranlösung (Pool) ausgeströmt. Es wird eine definierte Filtratabflußdicke durch die Membran eingestellt. Der Anteil von Dextranmolekülen unterschiedlicher Molmasse  $MW$  im Filtratstrom bzw. im Pool wird mit Hilfe der Gelpermeationschromatographie ermittelt.

Dazu wird das HPLC-Spektrum des Pools bzw. Filtrates in 40 äquidistante Bereiche unterteilt, deren Fläche durch numerische Integration ermittelt wird. Jedem dieser Zeitintervalle wird eine Molmasse entsprechend dem Eichspektrum zugeordnet, das mit monodispersen Dextranmolekülen bekannter Molmasse ermittelt wird. Den Siebkoefizienten der Membran gegenüber Dextranmolekülen der Molmasse  $MW$  erhält man, indem man das Verhältnis der dieser Molmasse zugeordneten Flächensegmente der HPLC-Spektren des Filtrats und des Pools bildet.

$$\text{SK}_{MW} = \frac{\text{Fläche (MW, Permeat)}}{\text{Fläche (MW, Stammlösung)}}$$

$$\text{Retention} = (1 - \text{SK}) \cdot 100 [\%]$$

Der Retentionskoefizient für Dextranmolekül der Molmasse  $MW$  berechnet sich wie folgt:

$$\text{Retentionskoefizient}_{(MW)} = 1 - \text{SK}_{(MW)}$$

Da das ermittelte Retentionsprofil empfindlich von den Versuchsbedingungen abhängt (Konzentrationspolarisation), müssen die Filtratflußdichte und die Wandscherrate bei der Bestimmung des Retentionsprofils eindeutig definiert werden. Für ein Kapillarmembranmodul der Länge  $l$ , das  $n$  Kapillarmembranen enthält, werden Filtratflußdichte und axialer Volumenfluß wie folgt berechnet:

$$QL = \frac{n \cdot d^3 \cdot Y_w}{1,64 \cdot 10^{11}}$$

$Y_w$ : Wandscherrate = 2000/sek

$d$ : Innendurchmesser der Kapillarmembranen [ $\mu\text{m}$ ]

$n$ : Zahl der Kapillarmembranen im Prüfkörper

$OL$ : axialer Volumenfluß im Lumen der Kapillarmembranen [ $\text{ml/min}$ ]

$$QF = n \cdot n \cdot d \cdot l \cdot VL \cdot 10^{-9}$$

$QF$ : Filtratfluß [ $\text{ml/min}$ ]

$l$ : freie Länge der Membran im Prüfkörper

$VL$ : Geschwindigkeit im Lumen [ $\text{cm/min}$ ]  $VL = QL \cdot 4 \cdot 10^8 / (n \cdot n_h \cdot d^2)$

$n$ : Zahl der Kapillaren im Prüfkörper

#### Zusammensetzung der verwendeten Dextranlösung

|             |          |          |         |          |
|-------------|----------|----------|---------|----------|
| Dextrantyp: | T10      | T40      | T70     | T500     |
| Einwaage:   | 0,64 g/l | 0,90 g/l | 0,4 g/l | 0,66 g/l |

(Hersteller: Pharmacia Biotech; Artikelbezeichnung: T10, T40, T70, T500)

Die Lösungen werden mit VE-Wasser angesetzt.

#### Patentansprüche

1. Integrale, mehrfach asymmetrische semipermeable Membranen aus in  $\epsilon$ -Caprolactam löslichen Polymeren in Form von Flachmembranen, Schlauchmembranen oder Hohlfasermembranen bestehend aus
  - a) einer an einer Oberfläche der Membran befindlichen dünnen Trennschicht A mit einer definierten Trenngrenze im Bereich von 500 bis 5 000 000 Dalton, wobei die Trennschicht A maximal 20% der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht und offene Poren aufweist,
  - b) einer sich daran anschließenden grobporigen, schwammartigen, zellartige Poren aufweisende Stützschiicht B ohne Fingerporen, die einen Porengradienten ausgehend von der Grenze mit der Trennschicht A aufweist, deren hydraulischer Widerstand gegenüber der Trennschicht A und der Schicht C vernachlässigbar klein ist,
  - c) einer sich daran anschließenden Schicht C, deren Porengröße größer ist als die der Trennschicht A, jedoch kleiner als die der Stützschiicht B ist, und die in Kombination mit der Trennschicht A die hydraulische Permeabilität der Membran bestimmt, ohne dabei die Trenngrenze zu beeinflussen, und die zur anderen Oberflächenseite offenporig ist, wobei diese offenen Poren größer sind als die offenen Poren an der Oberfläche der Trennschicht A.
2. Membran nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht A maximal 5 bis 10% der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht.
3. Membran nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Trennschicht A maximal 1 bis 5% der Gesamtdicke der Membranwand ausmacht.
4. Membran nach einem der Ansprüche 1 bis 3, gekennzeichnet durch eine definierte Trenngrenze im Bereich von 500 bis 400 000 Dalton.
5. Membran nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch eine definierte Trenngrenze im Bereich von 500 bis 60 000 Dalton.
6. Membran, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens 50% der Poren in der Stützschiicht B einen Durchmesser von 0,1 bis 1  $\mu\text{m}$  aufweisen und mindestens 50% der Poren der Schicht C einen Porendurchmesser von 0,5 bis 2  $\mu\text{m}$  aufweisen, wobei die Porengröße der Schicht C kleiner als die der Schicht B ist.
7. Membran nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Stützschiicht 10 bis 60% und die Schicht C 30–80% der Gesamtdicke der Membran ausmacht.
8. Membran nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran aus mindestens 80 Gew.-% aus Polyäthersulfon besteht.
9. Verfahren zur Herstellung von Membranen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, indem man aus einem in

5  $\epsilon$ -Caprolactam löslichen Polymer in einer Mischung von  $\epsilon$ -Caprolactam und einem oder mehreren Cosol-  
 venten, sowie gegebenenfalls von Nichtlösern und weiteren Additiven eine hochviskose, 17 bis 27 gew.-%ige  
 Lösung des Polymeren herstellt, die gemessen bei 40°C eine Viskosität von mindestens 20 Pa·s aufweist,  
 diese Lösung unter Verwendung üblicher Werkzeuge zu einer Flach-, Schlauch- oder Hohlfasermembran  
 ausformt, wobei man zunächst bei der Ausformung der Polymerlösung durch unterschiedliche Temperatu-  
 ren an den beiden Oberflächen der Membranen ein Viskositätsprofil über die Dicke der sich bildenden  
 Membran einstellt, das Polymer, ggf. unter Zwischenschalten einer klimatisierten Luftstrecke, die einen gas-  
 oder dampfförmigen Nichtlöser des Polymers enthält, durch diffusiv induzierte Koagulation ausfällt, indem  
 10 man auf der Seite, mit der niederen Temperatur und somit höheren Viskosität die Trennschicht A durch eine  
 schnellere Koagulation bildet als auf der Seite, auf der sich die Schicht C bildet.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man zum Ausformen eine Lösung verwendet,  
 die eine Temperatur von 20 bis 90°C aufweist.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man zum Ausformen eine Polymerlösung  
 einer Temperatur von 10 bis 90°C und einer Viskosität von 150 bis 5 Pa·s bei der Ausformungstemperatur  
 15 verwendet.

12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung des Polymeren mit einer  
 Viskosität von 40 bis 200 Pa·s gemessen bei 40°C verwendet.

13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung des Polymeren mit einer  
 Viskosität von 50 bis 150 Pa·s verwendet.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man die Lösung zu einer  
 Hohlfasermembran ausformt und zum Auslösen der Koagulation im Inneren der Hohlfasermembran eine  
 Innenfüllung mit einer Viskosität von 0,03 bis 0,5 Pa·s, gemessen bei 25°C verwendet, die Hohlfaser durch  
 einen mit Wasserdampf klimatisierten Luftspalt führt und die Hohlfaser sodann zur Vervollständigung der  
 Koagulation und Fixierung der Struktur durch ein Fällbad, vorzugsweise ein temperiertes Wasserbad leitet.

15. Verwendung der Membranen nach einem der Ansprüche 1—8 für Trennprozesse im Nanofiltrations-  
 und unterem Ultrafiltrationsbereich.

16. Verwendung der Membranen nach Anspruch 13 für die Hemodialyse, Hemodiafiltration und Hemofil-  
 tration.

17. Verwendung der Membranen nach einem der Ansprüche 1—8 zum Einkapseln von Wirkstoffen.

18. Verwendung der Membranen nach einem der Ansprüche 1—8 zum Einkapseln von Wirkstoffen für die  
 extrakorporale oder intrakorporale Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

Rückhaltevermögen von Dextranmolekülen

Fig. 2.

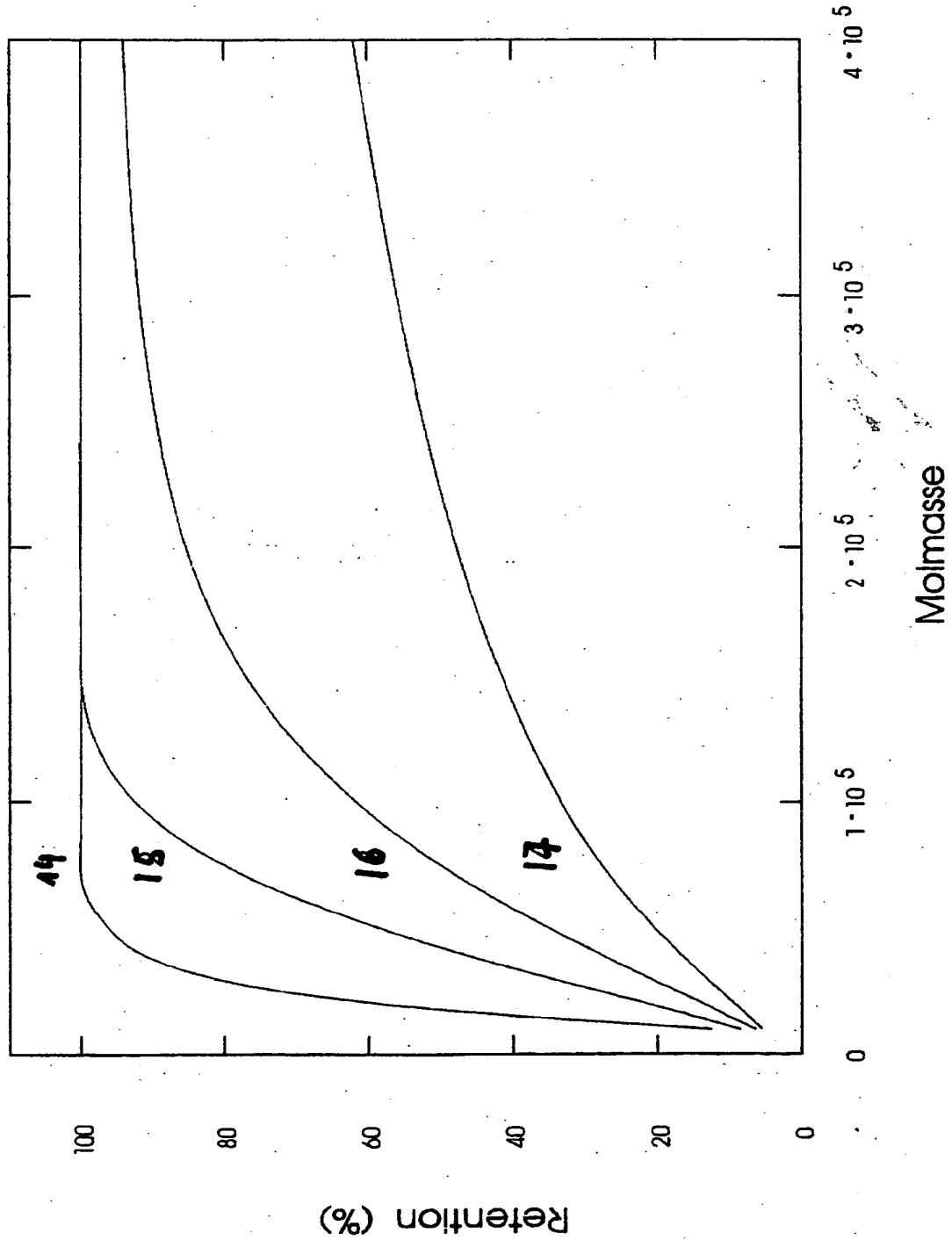


Fig. 1

